

ISSN 0001-4048

# ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

2012/Volume 75/4



2012/ТОМ 75/№4

## КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ IL-1 ТА IL-4 В ОЦІНЦІ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ГОСТРИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТАХ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О.І. СМІЯН, В.В. СЛИВА, Н.А. ПАВЛЮКОВА

Сумський державний університет

**Резюме.** Целью данной работы было изучение регуляторных механизмов иммунного ответа на основании определения концентраций провоспалительного интерлейкина-1 и противовоспалительного интерлейкина-4 в сыворотке крови при острых обструктивных бронхитах у детей раннего возраста. Нами проанализированы концентрации IL-1 и IL-4 у 70 детей с острым обструктивным бронхитом в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Исследование проводилось в начале заболевания (1-2 день) и в периоде реконвалесценции (10-12 день). Группу сравнения составили 25 практически здоровых детей. При остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста на момент госпитализации наблюдалось достоверное повышение концентрации провоспалительных интерлейкина-1 в 3,5 раза и рост содержания противовоспалительного интерлейкина-4 в 4 раза у всех детей, независимо от возраста. В периоде реконвалесценции уровень IL-1 достоверно снижался до показателей возрастной нормы, а концентрация IL-4 оставалась значительно повышенной у всех детей, что обусловлено высокой степенью активации противовоспалительных механизмов иммунной защиты.

**Ключевые слова:** острый обструктивный бронхит, цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-4, дети раннего возраста.

**Summary.** The aim of this study was to examine the regulatory mechanisms of immune answers based on plasma concentration of proinflammatory interleukin-1 and anti-inflammatory interleukin-4 in serum in infants with acute obstructive bronchitis. We analyzed the concentration of IL-1 and IL-4 in 70 children with acute obstructive bronchitis, aged 1 month to 3 years. The study was conducted at the onset (1-2 days) and in the recovery period (10-12 days). Comparison group were 25 healthy children. In acute obstructive bronchitis in infants at the time of hospitalization was observed significant increased concentrations of proinflammatory interleukin-1 in 3.5 times and increase the content of anti-inflammatory interleukin-4 in 4 times in all children, regardless of age. In the period of convalescence level of IL-1 significantly reduced to that of age norms, and the concentration of IL-4 remained significantly increased in all children, due to a high degree of activation of inflammatory mechanisms of immune protection.

**Keywords:** acute obstructive bronchitis, cytokines, interleukin-1, interleukin-4, infants.

**ПРОБЛЕМА** гострих запальних захворювань органів дихання, зокрема гострого бронхіту у дітей раннього віку, залишається актуальною у педіатричній практиці в зв'язку зі значною поширеністю і стабільним ростом кількості хворих за останні роки [1].

В даний час практично не викликає сумніву той факт, що підвищена частота запальних захворювань та наявність хронічних запальних процесів респіраторного тракту супроводжують порушення імунологічної реактивності [2]. В свою чергу, поряд з відомими багатоступеневими та поліфакторними сторонами імунної відповіді на інфекційний вплив, особливими функціями володіє система імунокомпетентних клітин, опосередкованих цитокінами, що відображають стан специфічних і неспецифічних запальних реакцій організму та мають велике діагностичне та прогностичне значення.

Цитокіни являють собою групу поліпептидних медіаторів міжклітинної взаємодії, що беруть участь, головним чином, в регуляції захисних реакцій організму, шляхом формування типової запальної реакції у відповідь на пошкодження та проникнення патогена, та в координуванні ряду нормальних фізіологічних функцій.

Суттєве значення має баланс про- та протизапальних цитокінів та їх рецепторів, що служить інтегративним показником взаємодії молекулярних медіаторів запалення та віддзеркалює універсальні механізми боротьби зі збудником. Найчастіше причиною виникнення недостатності функції імунітету є порушення взаємозв'язків між клітинами імунної системи, які нерідко є результатом дисбалансу в цитокиновій системі [3].

Завдяки значній кількості фізіологічних та патофізіологічних ефектів визначення ІЛ-1 та ІЛ-4 широко використовується в якості лабораторних критеріїв патологічних станів. В той же час, праць, присвячених визначенню концентрацій цитокінів при гострих захворюваннях респіраторного тракту у дітей раннього віку, надзвичайно мало.

Метою даної роботи було вивчення регуляторних механізмів імунної відповіді на підставі визначення концентрацій прозапального інтерлейкіну-1 та протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку. ,

### Матеріали та методи

Нами було вивчено концентрацію ІЛ-1 та ІЛ-4 у



70 дітей з гострим обструктивним бронхітом (ГОб), віком від 1 місяця до 3 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні № 1 Сумської міської дитячої клінічної лікарні ім. Св. Зінаїди.

Дітей було розподілено на 3 вікових групи. З них I групу складали 20 дітей віком від 1 місяця до 1 року, II групу – 20 хворих від 1 року до 2 років, і 30 дітей віком від 2 до 3 років увійшли до III групи. Групу порівняння складали 25 практично здорових дітей. Середній вік дітей основної групи складав  $1,8 \pm 0,23$  року, групи порівняння –  $1,7 \pm 0,27$  року ( $p > 0,05$ ). При діагностиці обструктивних бронхітів враховували дані анамнезу життя та захворювання, медико-біологічні фактори ризику, клінічні параметри та загальноприйняті параклінічні дослідження. Лікування дітей проводили згідно з чинними методичними рекомендаціями та протоколами МОЗ України [6].

Спеціальні методи дослідження включали визначення вмісту цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4) у сироватці крові шляхом твердофазового імуноферментного аналізу з

використанням наборів реагентів ТОВ «Укрмедсервіс» (м. Донецьк). Забір крові у хворих дітей проводили двічі: у гострому періоді захворювання (у день госпіталізації) і у періоді реконвалесценції (на 10-12 день захворювання).

### Результати досліджень та їхнє обговорення

Результати вивчення цитокінового профілю в гострому періоді захворювання показали достовірні зміни в функціональних показниках на рівні як моноцитарно-макрофагального ряду клітини, що продукують Іб-1, так і Тб2-клітин, що синтезують Іб-4.

Так, в гострому періоді захворювання у всіх обстежених дітей отримано дані про те, що вміст Іб-1 в сироватці крові достовірно перевищував показники у групі здорових в 3,8 разу та знаходився на рівні  $132,82 \pm 7,21$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). В свою чергу, концентрація Іб-4 також достовірно зростала до  $123,70 \pm 7,38$  пг/мл, що в 4,5 разу вище ( $p < 0,001$ ), ніж в групі порівняння (табл. 1).

В періоді реконвалесценції рівень інтерлейкіну-1 достовірно ( $p < 0,001$ ) знижувався та складав  $46,74 \pm$

Таблиця 1

**Вміст інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-4 у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом**

ІЛ, пг/мл	Група порівняння (n = 25)	Хворі на ГОб		Достовірність розбіжностей між показниками
		гострий період (n = 70)	період реконвалесценції (n = 70)	
1	2	3	4	5
ІЛ-1	$35,01 \pm 2,20$	$132,82 \pm 7,21$	$46,74 \pm 2,71$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
ІЛ-4	$28,04 \pm 1,36$	$123,70 \pm 7,38$	$117,90 \pm 6,57$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} > 0,05$

Примітка:  $p_{2-3}$  – достовірність розбіжностей між показниками дітей в гострому періоді ГОб та практично здорових дітей;

$p_{2-4}$  – достовірність розбіжностей між показниками дітей в періоді реконвалесценції ГОб та практично здорових дітей;

$P_{3-4}$  – достовірність розбіжностей між показниками в гострому періоді та періоді реконвалесценції ГОб

2,71 пг/мл, проте не досягав значень здорових дітей ( $p < 0,001$ ). Поряд з тим, концентрація в сироватці крові протизапального інтерлейкіну-4 мала тенденцію до зниження ( $117,90 \pm 6,57$  пг/мл,  $p > 0,05$ ) й суттєво перевищувала показники групи здорових ( $p < 0,001$ ).

Детальний індивідуальний аналіз динаміки показників Іб-1 у дітей з ГОб залежно від віку показав підвищений вміст даного інтерлейкіну у всіх дітей в гострому періоді захворювання та достовірне його зниження в періоді реконвалесценції.

Так, у дітей з ГОб до 1 року рівень Іб-1 підвищувався до значень  $133,81 \pm 16,51$  пг/мл, що майже в 4 рази вище, ніж в групі порівняння ( $p < 0,001$ ). Подібні зміни спостерігалися у пацієнтів віком від 1-го до 2-х та від 2-х до 3-х років, де концентрація цього цитокіну складала  $131,60 \pm 15,87$  та  $132,95 \pm 9,21$  пг/мл відповідно ( $p < 0,001$ ). Відмінностей ( $p > 0,05$ ) залежно від віку виявлено не було (табл. 2).

В періоді реконвалесценції вміст інтерлейкіну-1 значно знижувався у всіх обстежуваних дітей до показників вікової норми, проте статистично не відрізнявся від даних групи порівняння лише у пацієнтів віком від 1-го до 2-х років ( $p > 0,05$ ).

Отримані в ході дослідження результати можуть свідчити про те, що в гострому періоді обструктивного бронхіту у дітей раннього віку спонтанна продукція Іб-1 спрямована на розвиток місцевого запального процесу та гострофазової імунної відповіді [5]. В свою чергу, суттєве зниження концентрації інтерлейкіну-1 на етапі видужання узгоджується з фізіологічними закономірностями перебігу запалення.

Сприятливий вплив ІЛ-1 при інфекції спостерігається тільки при незначному, короточасному збільшенні його вмісту в організмі. При тривалій і надмірній продукції ІЛ-1 відмічається його негативний ефект навіть до органних ушкоджень. Високий рівень цитокінів, насамперед прозапальних, є несприятливим

чинником, що відображає ступінь активності і тяжкості патологічного процесу [3, 4].

Результати визначення рівня ІІ-4 у дітей різних вікових груп показали підвищення його значень як в гострому періоді, так і в періоді реконвалесценції, незалежно від віку. Так, концентрація ІІ-4 в перші дні госпіталізації у дітей до 1 року з ГОБ знаходилась на рівні  $119,44 \pm 10,73$  пг/мл, у хворих від 1-го до 2-х років складала  $124,08 \pm 17,06$  пг/мл та в пацієнтів віком від 2-х до 3-х років зростала до  $125,64 \pm 11,08$  пг/мл, що достовірно вище даних в групі порівняння -  $28,04 \pm 1,36$  пг/мл,  $p < 0,001$  (табл. 3).

На етапі видужання у всіх обстежених дітей, незалежно від віку ( $p > 0,05$ ), вміст інтерлейкіну-4 характеризувався тенденцією до зниження ( $p > 0,05$ ), проте залишався достовірно вищим за показники здорових дітей ( $p < 0,001$ ).

Значне зростання концентрацій ІІ-4 в гострому періоді захворювання та збереження підвищених показників після проведеного стандартного лікування свідчило про високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту [4]. Дані зміни свідчать про нормальний перебіг запального процесу зі стимуляцією клітинної, гуморальної та місцевої ланок

захисту. На думку ряду дослідників, підвищення вмісту інтерлейкіну-4 носить компенсаторний, контррегуляторний характер щодо протизапальних цитокінів, і рівень його продукції виступає в якості фактора, що стабілізує перебіг захворювання [5].

З метою дослідження регуляторного впливу інтерлейкінів на функції імунної системи нами було проведено кореляційно-регресійний аналіз між показниками імунного статусу та вмістом ІІ-1 й ІІ-4 в сироватці крові дітей з ГОБ (табл. 4).

З наведених даних видно, що спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІІ-1 та вмістом Т-лімфоцитів ( $r = 0,425$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацією ІІ-1 та показником В-лімфоцитів ( $r = 0,455$ ,  $p < 0,05$ ), кількістю ІІ-1 та фагоцитарним індексом ( $r = 0,439$ ,  $p < 0,05$ ).

В свою чергу, відмічалися позитивні кореляційні зв'язки між вмістом ІІ-4 і показником Т-хелперів ( $r = 0,410$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацією ІІ-4 та рівнями ІІ-1 ( $r = 0,422$ ,  $p < 0,05$ ) та ІІ-2 ( $r = 0,401$ ,  $p < 0,05$ ).

Отримані нами результати аналізу свідчать про стимуляцію цитокінами імунної відповіді за рахунок активації Т-клітинної ланки, активації дозрівання і проліферації В-клітин та протиінфекційного захисту.

Таблиця 2

**Концентрація ІІ-4 в сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом, пг/мл**

Група порівняння	Діти з гострим обструктивним бронхітом					
	1 місяць - 1 рік		1 - 2 роки		2 - 3 роки	
	гострий період (n = 20)	період реконвалесценції (n = 20)	гострий період (n = 20)	період реконвалесценції (n = 20)	гострий період (n = 30)	період реконвалесценції (n = 30)
1	2	3	4	5	6	7
35,01 ± 2,20	133,81 ± 16,51	46,86 ± 4,90	131,60 ± 15,87	43,20 ± 4,33	132,95 ± 9,21	48,45 ± 4,40
	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} > 0,05$	$P_{1-5} > 0,05$ $P_{4-5} < 0,001$	$P_{1-6} < 0,001$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{4-6} > 0,05$	$P_{1-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,001$

Примітка:  $P_{1-2}$ ,  $P_{1-4}$ ,  $P_{1-5}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей основної групи та групи порівняння в гострому періоді ГОБ;  
 $P_{1-3}$ ,  $P_{1-5}$ ,  $P_{1-7}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей основної групи та групи порівняння в періоді реконвалесценції;  
 $P_{2-3}$ ,  $P_{4-5}$ ,  $P_{6-7}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей одного віку в гострому періоді та періоді реконвалесценції;  
 $P_{2-4}$ ,  $P_{2-6}$ ,  $P_{4-6}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей різного віку в гострому періоді

Таблиця 3

**Концентрація ІІ-4 в сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом, пг/мл**

Група порівняння	Діти з гострим обструктивним бронхітом					
	1 місяць - 1 рік		1 - 2 роки		2 - 3 роки	
	гострий період (n = 20)	період реконвалесценції (n = 20)	гострий період (n = 20)	період реконвалесценції (n = 20)	гострий період (n = 30)	період реконвалесценції (n = 30)
1	2	3	4	5	6	7
28,04 ± 1,36	119,44 ± 10,73	116,42 ± 9,34	124,08 ± 17,06	117,48 ± 15,10	125,64 ± 11,08	118,86 ± 9,98
	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} > 0,05$	$P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} > 0,05$	$P_{1-6} < 0,001$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{4-6} > 0,05$	$P_{1-7} < 0,001$ $P_{6-7} > 0,05$

Примітка:  $P_{1-2}$ ,  $P_{1-4}$ ,  $P_{1-5}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей основної групи та групи порівняння в гострому періоді ГОБ;  
 $P_{1-3}$ ,  $P_{1-5}$ ,  $P_{1-7}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей основної групи та групи порівняння в періоді реконвалесценції;  
 $P_{2-3}$ ,  $P_{4-5}$ ,  $P_{6-7}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей одного віку в гострому періоді та періоді реконвалесценції;  
 $P_{2-4}$ ,  $P_{2-6}$ ,  $P_{4-6}$  - достовірність розбіжностей між показниками дітей різного віку в гострому періоді

Таблиця 4

**Кореляційні зв'язки між концентраціями і та ІЛ-4 і показниками імунного статусу в дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом**

Показник	ІЛ-1	ІЛ-4
Лімфоцити	0,0508	-0,0143
Т-лімфоцити	0,4253*	0,0511
Т-хелпери	0,0316	0,4108*
Т-супресори	0,0915	0,0320
0-клітини	-0,2459	-0,0088
В-лімфоцити	0,4552'	-0,0110
IgG	-0,0356	0,4224*
IgA	0,0688	0,4007*
IgM	0,0508	0,1596
ФІ	0,4390*	-0,0163
ФЧ	-0,2101	-0,0376

Примітка: достовірність відмінностей між показниками імунної системи та представниками кишкової мікрофлори:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

### Висновки

1. У дітей раннього віку в гострому періоді обструктивного бронхіту характерним є підвищення концентрації прозапального інтерлейкіну-1 в 3,5 разу та зростання вмісту протизапального інтерлейкіну-4 в 4 рази у всіх дітей, незалежно від віку.

2. В періоді реконвалесценції рівень достовірно знижується до показників вікової норми, а концентрація ІЛ-4 залишається значно підвищеною

у всіх дітей, що зумовлено високим ступенем активації протизапальних механізмів імунного захисту.

3. Наявність позитивних кореляційних зв'язків між ІЛ-1 і Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами й фагоцитарним індексом та між ІЛ-4 і Т-хелперами, й вказує на виражений регуляторний вплив цитокінів на активність запального процесу та підвищення захисних функцій організму.

### Список літератури

1. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия 2008; 4: 94-104.
2. Самсыгина Г.А. Острый бронхит у детей и его лечение. Педиатрия 2008; 2: 25-32.
3. Хабаров А.С., Шпиготская П.А., Дерганее В.С. Цитокины в иммунном ответе в норме и патологии. Имунокоррекция. Барнаул: АГМУ; 2004: 55.
4. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания. Бюл. физиологии и патологии дыхания 2005; 21: 93-97.
5. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction. Eur. Respir. J. 2004; 18 (Suppl. 34): 1-2.
6. Наказ МОЗ України № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. К; 2005: 58.

Отримано 10.08.12

S) О.І. Сміян, В.В. Слива, НА Павлюкова, 2012